

Paris 1971

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

84

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**Christine, Marie, Jacqueline HECKEL-FLECHET**

Née le 21 Février 1944 à Paris-3°

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*

*Présentée et soutenue publiquement le*

**1°/ ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE**

**2°/ ANTICORPS. ANTI HL-A ET GROSSESSE**

Président : Monsieur Jacques VARANGOT (Professeur)

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne  
PARIS-VI°

1971



UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

---

FACULTÉ DE MÉDECINE COCHIN - PORT-ROYAL

---

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

**Christine, Marie, Jacqueline HECKEL-FLECHET**

Née le 21 Février 1944 à Paris-3°

*Ancien Externe des Hôpitaux de Paris*

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

**1°/ ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE**

**2°/ ANTICORPS. ANTI HL-A ET GROSSESSE**

---

Président : Monsieur Jacques VARANGOT (Professeur)

---

DACTYLO - SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne  
PARIS-VI°

1971



A mon mari et William

A tous les miens

Avec toute mon affection



A Monsieur le Professeur Jacques VARANGOT

Professeur à la Faculté de Médecine  
de Paris

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Membre de l'Académie de Chirurgie

Officier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu accepter  
la présidence de cette  
thèse

En témoignage de mon  
respectueux dévouement

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre SOULIER

A Monsieur le Professeur ROBEY

Qui m'ont fait l'honneur de  
me confier ce travail et  
m'ont guidée patiemment  
tout au long de son élaboration

Qu'ils trouvent ici l'expression  
de mes remerciements

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine  
de Paris et des Hôpitaux

1°/ ALLO-IMMUNISATION FOETO-MATERNELLE

2°/ ANTICORPS ANTI HL-A ET GROSSESSE

-:-



## DEFINITION DU SYSTEME HL-A

-:-

Le système HL-A est le principal système d'histocompatibilité. C'est un des systèmes les plus complexes actuellement décrits chez l'homme, (il est d'ailleurs probable qu'il existe d'autres systèmes d'histocompatibilité de moindre importance). La connaissance de ce système est récente puisqu'elle ne date que de 1952 ; elle est encore incomplète et les connaissances acquises laissent persister des inconnues.

### Historique

Les observations cliniques et hématologiques des malades atteints de purpura thrombopéniques, de pancytopénies idiopathiques et d'agranulocytoses ont constitué le point de départ pour la découverte des anticorps leucoplaquettaires (24, 25, 37).

Puis, après la description du premier groupe leucocytaire Mac par DAUSSET (13), en 1958, plusieurs équipes ont abordé simultanément et indépendamment le problème, avec des techniques différentes.

Des antigènes présents à la fois sur les plaquettes et les leucocytes ont été définis par SHULMAN et Coll. (56) à l'aide de la fixation du complément sur plaquettes. Ce sont, en 1962,

l'antigène PL Gr Ly B<sub>1</sub> (57) (qui s'est révélé être l'analogue de l'antigène Mac), l'antigène PL Gr Ly C<sub>1</sub> (56) et, en 1965, l'antigène PL Gr Ly F<sub>1</sub> .

En 1964, PAYNE et BODMER (46) décrivent deux antigènes allèles LA<sub>1</sub> et LA<sub>2</sub>, ce dernier s'étant révélé être identique à l'antigène Mac. En 1965 BODMER et Coll. (6) reconnaissent deux antigènes 4 c et 4 d, identiques à des spécificités décrites par Von ROOD, puis LA<sub>3</sub> (7).

En 1964, DAUSSET et son équipe définissent les antigènes allèles Xa et Xb (19) qui se sont révélés être identiques ou voisins des antigènes 4 a et 4 b, et, en 1965, les antigènes Ya, Yb, Yc (20), identiques ou voisins des antigènes 6 a, 6 b; 6 c.

C'est en 1965 que DAUSSET et Coll. (15) apportent une conception d'ensemble qui rassemble des données jusque là disparates. Etudiant systématiquement cinquante sérums contre les leucocytes de 133 individus ils démontrent, grâce aux associations significatives obtenues entre les antigènes, que les dix antigènes qu'ils détectent appartiennent très probablement à un système unique qu'ils proposent de nommer Hu-1 (système d'histocompatibilité humaine n°1).

Différentes études PAYNE et BODMER (46), Van ROOD et Coll. (64, 65), DAUSSET et Coll. (21, 22, 23) ... , et l'introduction du test de lymphocytotoxicité chez l'homme par TERASAKI (61) et WALFORD (68) ont permis de trouver d'autres antigènes et de mieux préciser ce système Hu-1. Une nomenclature internationale fut ultérieurement adoptée au Congrès de transplantation de New-York en 1968 (44), où ce système est dénommé HL-A (Human Leucocyte Antigens).

## Conceptions actuelles

Les études génétiques (10, 17, 18, 32, 33) ont montré que ce système est composé d'au moins 26 antigènes gouvernés par une portion probablement assez large d'un autosome non encore identifié; cette région chromosomique est elle-même divisée en deux sous-unités ou loci. Actuellement ces deux loci sont relativement bien définies par les allèles pouvant les occuper alternativement.

Le premier locus gouverne les antigènes HL-A 1, 2, 3, 9, 10, 11, Da<sub>15</sub>, Da<sub>22</sub>, Da<sub>25</sub>, Te (19), Ao 28. Il demeure environ 2 p.cent d'antigènes inconnus au premier locus (X<sub>1</sub>).

Le deuxième locus gouverne les antigènes HL-A 5, 7, 8, 12, 13, Da(6), Da(9), Da 18, Da 20, Da 23, Da 24, AA, BB, FjH, Te 17, Te 18. Il demeure environ 5 p.cent d'antigènes inconnus au deuxième locus (X<sub>2</sub>).

Les subloc. du système HL-A ainsi que les divers synonymes de leurs antigènes sont présentés dans la figure de la page suivante (due à J.P. SOULIER), où les antigènes de chaque locus sont groupés en fonction de leur communauté antigénique.

Certaines spécificités peuvent être rapportées à leurs auteurs par les initiales précédant le chiffre qui les identifie : Ao (AMOS et coll.), Bt (BATCHELOR et coll.), Da (DAUSSET et coll.), Te (TERASAKI et coll.), To (CEPPELINI et coll.).

KISSMEYER, NIELSEN et coll. ont décrit les antigènes ILN<sup>✱</sup>, Ba<sup>✱</sup>, HN, T<sub>12</sub>, R<sup>✱</sup>, BB, AA, 407<sup>✱</sup>, SL<sup>✱</sup>.

THORBY et coll.: LND, FJH, KH, Li.

Van ROOD et coll. : 4 c, LA-W.

Entre parenthèses sont inscrits les principaux synonymes, correspondant à des descriptions indépendantes et à des comparaisons ultérieures.

Les accolades réunissent les antigènes présentant entre eux des réactions croisées. Lorsqu'un "long" immun-sérum existe englobant ces spécificités, sa dénomination est placée à gauche de l'accolade.

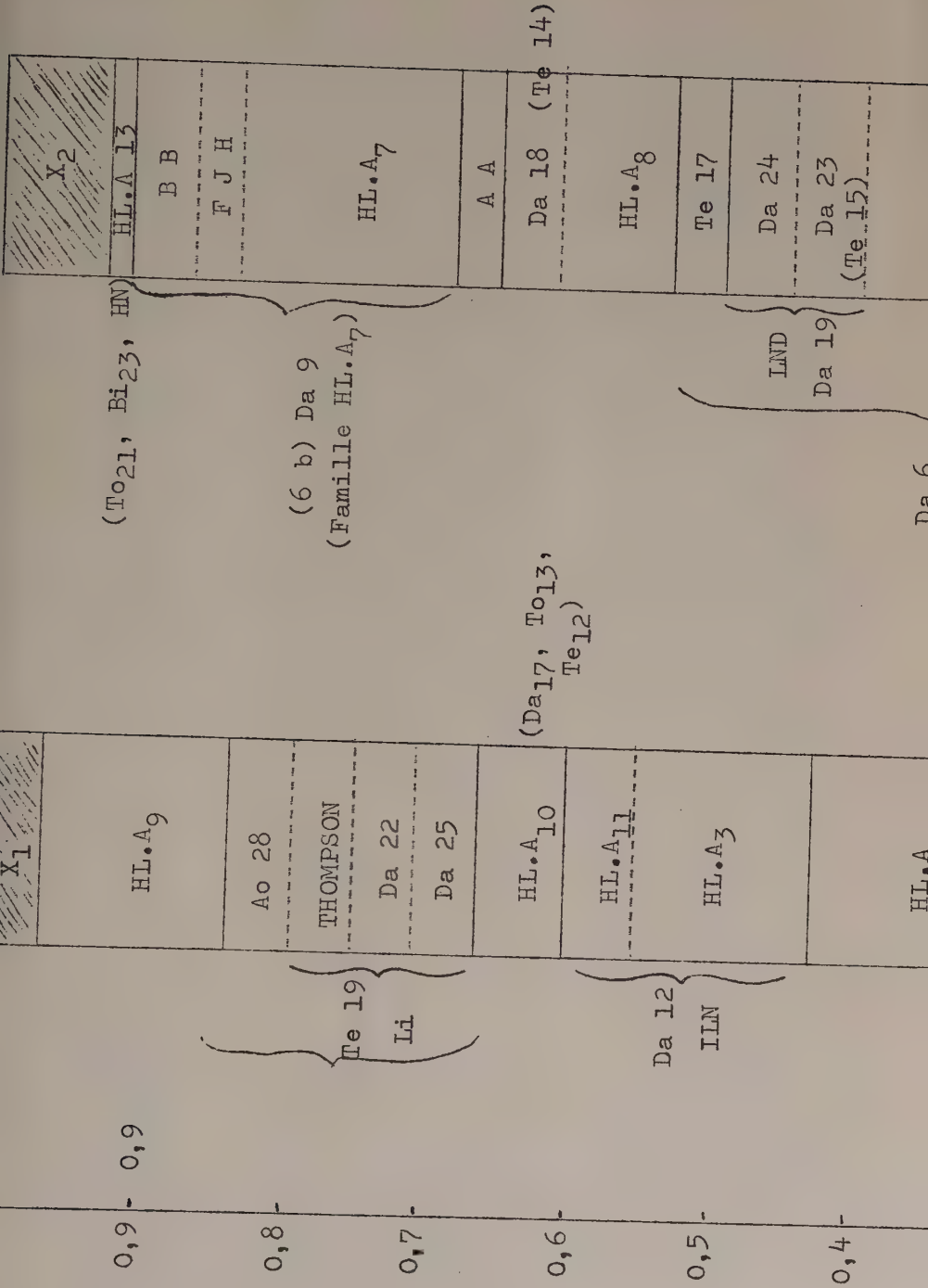
(Da6) et (Da9) correspondent à des spécificités définies par "soustraction". Les spécificités placées dans les accolades Da6 et Da9 sont vraisemblablement incluses dans chacun de ces groupes mais leurs relations sont encore imprécises entre elles.

A gauche échelle des fréquences géniques dans la population française.

Ces subloci ne sont pas entièrement indépendants l'un de l'autre et l'étude systématique de la répartition de ces antigènes, dans un échantillon d'individus non apparentés de la population française a permis d'établir des rapports entre ces différents antigènes ; ces rapports sont chiffrés par le coefficient de corrélation :

$$r = \sqrt{\frac{\chi^2}{n}} \quad \left\{ \begin{array}{l} \chi^2 = \text{chi deux entre les 2} \\ \text{caractères étudiés} \\ n = \text{nombre d'individus} \end{array} \right.$$

On définit ainsi des associations positives et négatives qui traduisent le fait que deux antigènes sont présents ou non ensembles plus souvent que ne le voudrait le simple hasard. Ainsi il existe un coefficient de corrélation positif entre les antigènes HL-A<sub>1</sub> et HL-A<sub>8</sub>, HL-A<sub>3</sub> et HL-A<sub>7</sub> (17).





L'analyse des familles, dans le but de déduire la transmission des antigènes leucocytaires, a été remarquablement exposée par CEPPELLINI (10). Les travaux ultérieurs (2, 18, 33, 40) ont montré qu'un même chromosome ne peut porter plus d'un des antigènes de chacun des deux loc. constituant l'haplotype par exemple HL-A<sub>1</sub> (1° locus) et HL-A<sub>8</sub> (2° locus). Par conséquent, un individu pourra posséder au maximum quatre antigènes (chaque chromosome contrôlant deux antigènes), l'ensemble constituant le génotype; par exemple HL-A<sub>1-8</sub> et HL-A<sub>3-5</sub>.

Un haplotype comprenant un antigène de chaque sub locus se transmet en bloc, mais par contre deux antigènes appartenant à un même sublocus doivent toujours ségréger indépendamment, c'est-à-dire que chaque parent possédant deux antigènes d'une même série transmettront toujours aux enfants un, mais jamais deux antigènes.

| Famille type                               |   |   |      |   |                  |                  |
|--------------------------------------------|---|---|------|---|------------------|------------------|
| Père                                       |   |   | Mère |   |                  |                  |
| a                                          | 1 | 8 | c    | 9 | Da <sub>14</sub> |                  |
|                                            | + | + |      | + | +                |                  |
| b                                          | 2 | 5 | d    | 3 | 7                |                  |
|                                            | + | + |      | + | +                |                  |
| Enfants<br>(4 géno-<br>types<br>possibles) | a | 1 | 8    | c | 9                | Da <sub>14</sub> |
|                                            |   | + | +    |   | +                | +                |
|                                            | a | 1 | 8    | d | 3                | 7                |
|                                            |   | + | +    |   | +                | +                |
|                                            | b | 2 | 5    | c | 9                | Da <sub>14</sub> |
|                                            |   | + | +    |   | +                | +                |
|                                            | b | 2 | 5    | d | 3                | 7                |
|                                            |   | + | +    |   | +                | +                |

L'existence d'autres sublocus est possible (17). WALFORD a décrit récemment un 3<sup>e</sup> sublocus multiallélique (71). Pour MICKEY (40), l'ancien système 4 a - 4 b de Van ROOD formerait un 3<sup>e</sup> sublocus. Cette notion est discutable car la répartition des antigènes du système 4 a - 4 b n'est pas résolue (70), les anticorps anti 4 a et anti 4 b pourraient être des mélanges d'anticorps ayant des réactions croisées (32).

Enfin, le système est, peut être, plus complexe encore, chaque antigène étant peut être lui-même composé de plusieurs facteurs antigéniques (27).

### Les antigènes HL-A

Il s'agit bien d'antigènes tissulaires car ils ont été trouvés sur les cellules de nombreux tissus (66) : Rein, Placenta, Rate ...; ils sont aussi présents sur les fibroblastes, les cellules de la peau, l'endothélium des vaisseaux ; ils existent au niveau des granulocytes des lymphocytes et des plaquettes.

### Techniques de dépistage

I°- La leuco-agglutination (L.A) est la méthode la plus ancienne ; il existe deux variétés suivant le mode d'isolement des leucocytes qui préserve ou non le complément (C') :

- La leuco-agglutination de Dausset, à partir du sang défibriné, conserve le C'.
- La leuco-agglutination de Van Loghem, utilisée par Van ROOD, fait usage de séquestrène (E.D.T.A.) pour recueillir le sang (66, 67), ce qui inhibe le C'.

De nombreuses variantes ont été décrites lors de la première conférence sur l'histocompatibilité en 1964 ; une micro méthode sous huile a été décrite par PAYNE (47).

## 2°- La fixation du complément (RF.C')

Ce test a d'abord été utilisé par SHULMAN (54, 55, 56) pour l'étude des antigènes plaquet-taires et plus accessoirement leucocytaires. Par la suite, il fut montré que certains antigènes leucocytaires pouvaient être détectés en utilisant la RF.C' (55). Cette technique fut très utilisée par COLOMBANI (12) qui mit en évidence sur les plaquettes cinq antigènes du système HL-A. Actuellement, la RF.C' est utilisée, conjointement avec la cytotoxicité, pour la détection et la description de la plupart des antigènes HL-A (17, 18, 33, 58). Un avantage indiscutable de cette technique est la possibilité de conserver les plaquettes sans altération de leurs antigènes, pendant plusieurs mois dans un milieu salin à +4°C.

## 3°- La lymphocytotoxicité

Cette méthode est actuellement la plus couramment utilisée pour le groupage leucocytaire. C'est celle que nous avons choisie dans l'étude qui suit.

Le test consiste à isoler d'abord les lymphocytes du sang total, puis à les incuber avec l'antisérum, puis avec du complément humain ou mieux de Lapin dont l'action est indispensable ; l'addition d'un colorant (bleu trypan ou éosine) permet d'apprécier le nombre de lymphocytes tués.

La reproductibilité de la lymphocytotoxicité a peu à peu supplanté la leucoagglutination, d'autant plus que la micro méthode, progressi-

vement améliorée par TERASAKI (39, 60), permet d'économiser les antisérums souvent difficiles à obtenir ou à purifier.

### Où trouve-t-on ces anticorps ?

Les anticorps servant à définir les antigènes leucocytaires sont d'origine humaine :

- Les polytransfusés produisent des anticorps anti-leucocytes et anti-plaquettes ; ils furent les premiers réactifs employés (13).

- Des anticorps cytotoxiques peuvent être mis en évidence chez des transplantés rénaux, en général après le rejet de la greffe (41). Ils ont été rarement employés pour le typage leucocytaire.

- Les sérums de multipares sont adoptés comme réactifs par la majorité ; nous le reverrons plus loin.

- Les donneurs immunisés volontairement par de petites transfusions de sang répétées (9), par des homogreffes de peau (3) produisent de très bons antisérums.

- Pour tous ces sérums il s'agit d'une allo-immunisation. Restent les anticorps d'auto-immunisation du lupus et de certaines maladies ; TERASAKI et coll. ont découvert dans le sérum de ces malades des cytotoxines, plus actives à froid mais en règle polyvalentes, actives même contre les lymphocytes du sujet.

- II -

ANTICORPS ANTI HL-A D'ORIGINE  
OBSTETRICALE

-:-

Dès la mise en évidence des anticorps actifs contre les leucocytes et les plaquettes, l'allo-immunisation foeto-maternelle intéressant ces cellules fut admise et vite démontrée.

Schéma

Le foetus en raison de sa composante paternelle est une semi-allo greffe et on a montré que pendant la grossesse normale des globules rouges traversent la barrière placentaire dans 20 à 50 pour cent des cas suivant les auteurs. Il est certain que les leucocytes passent aussi, et au moins aussi souvent, cependant en plus petit nombre relativement. Ces leucocytes, portant des antigènes de surface de type transplantation sont plus fortement antigéniques que les globules rouges, et, après phagocytose par les macrophages maternels provoquent la formation d'anticorps du système HL-A, de faible durée et de faible toxicité in vivo.

La quantité d'anticorps produits peut varier en fonction du degré de divergence entre antigènes maternels et foetaux. D'après SWINBURNE, comme peu de leucocytes passeront dans la circulation maternelle, peu d'anticorps seront produits, et les anticorps circulants et les complexes antigènes - anticorps pourront être élimi-

nés par le placenta aussi vite qu'ils sont formés. Dans ce cas les anticorps ne sont pas détectés dans le sang maternel (les anticorps et les complexes seraient déposés à la surface du trophoblaste selon une réaction avec l'antigène tissulaire local. Il en résulte un dépôt de fibrine entre les villosités. L'absorption d'une partie des anticorps par les villosités conduirait à une réaction analogue avec les antigènes des parois des vaisseaux placentaires, traduit par l'apparition de fibrine et d'un épaissement de l'endothélium de ces vaisseaux).

A terme, cette élimination placentaire est moindre, provoquant une montée temporaire du taux des anticorps leucocytaires circulants. Après l'accouchement, il n'y a plus formation d'anticorps et leur titre diminue rapidement.

En conséquence, on peut s'attendre à ce que, en fin de grossesse et après la délivrance pendant un court temps, on puisse détecter des anticorps spécifiques des antigènes foetaux chez beaucoup de femmes. Il serait aussi possible de détecter des complexes antigènes - anticorps dans les petits dépôts de fibrine à la surface du placenta et sur les parois de ses vaisseaux, par immuno fluorescence et microscopie électronique.

### Fréquence de cette allo immunisation

Les chiffres trouvés par les différents auteurs sont assez concordants :

- L'immunisation peut être précoce, dès la première grossesse : J. OVERWEG et INGELFRIET étudient le sérum de 116 femmes prélevées pendant et après la première grossesse ; ils trouvaient des anticorps chez 15 femmes (11 fois pendant la grossesse et dès la 24<sup>e</sup> semaine,

4 fois seulement après la délivrance).

- Pour PAYNE et Van ROOD (45, 63) 6 à 24 p.cent des multipares développent des leuco-agglutinines.

- L'étude de TERASAKI porte sur 574 femmes enceintes ; cet auteur trouve dans une grande proportion de cas des anticorps anti-HLA dans le sérum de ces femmes.

| N° grossesse | Nombre de cas | Nombre de positif | Pour cent de positif |
|--------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 0            | 20            | 0                 | 0                    |
| 1            | 24            | 4                 | 16,7                 |
| 2            | 106           | 25                | 23,6                 |
| 3            | 89            | 32                | 36,0                 |
| 4            | 110           | 49                | 44,5                 |
| 5            | 95            | 41                | 43,2                 |
| 6            | 46            | 29                | 63,0                 |
| 7            | 44            | 19                | 43,2                 |

Dans cette statistique les anticorps sont présents chez un nombre croissant de femmes avec 2, 3 et 4 grossesses ; au delà de la 4e grossesse, il semble qu'un plateau soit atteint.

- Les Italiens RIZZO, BIAGINI, RINDI et FOSELLA étudient une série de 64 femmes ayant eu 2 grossesses et plus, jamais transfusées, le prélèvement étant fait en fin de grossesse ou dans le post-partum immédiat. Le pourcentage global d'immunisation était de 28,82 p.cent, et ce pourcentage augmentait avec le nombre de grossesses.

| N° grossesse | Nombre de cas | Nombre de positif | Pour cent de positif |
|--------------|---------------|-------------------|----------------------|
| 2            | 29            | 6                 | 20,7                 |
| 3            | 27            | 8                 | 29,3                 |
| > 3          | 8             | 4                 | 50,0                 |

- Dans notre étude nous avons recherché la fréquence de cette allo immunisation foeto-maternelle. Cette statistique porte sur 250 multipares, non sélectionnées ; le prélèvement est fait en fin de grossesse entre 7 mois et demi et 9 mois. La technique de micro lymphocytotoxicité a été utilisée, au Centre National de Transfusion, pour détecter la présence d'anticorps dans le sérum de ces femmes.

### Résultats

1°- Chez 70 de ces 250 multipares, la réaction de lymphocytotoxicité s'est révélée être positive vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes testés, soit 28 p.cent (Parmi ces 70 femmes, 6 avaient été transfusées auparavant).

### 2°- Fréquence de cette immunisation en fonction du nombre de grossesses

Le tableau suivant montre, en accord avec les différents auteurs que la fréquence de cette allo immunisation foeto maternelle croît avec le nombre de grossesses. (Mis à part le chiffre de 25 p.cent trouvé pour les 4e pares, on peut penser qu'il est lié au nombre relativement restreint de cette statistique).

| n° grossesse | Nombre de cas | Nombre de positifs | Pour cent de positif |
|--------------|---------------|--------------------|----------------------|
| 2            | 125           | 26                 | 21 %                 |
| 3            | 63            | 24                 | 38 %                 |
| 4            | 24            | 6                  | 25 %                 |
| 4            | 32            | 13                 | 40 %                 |

Influence éventuelle de cette allo immunisation sur la grossesse

Si les femmes s'immunisent si souvent au cours de leur grossesse, on peut se poser la question de savoir si de tels anticorps peuvent affecter le déroulement de cette grossesse, ou avoir des conséquences fâcheuses pour le produit de conception (11, 38, 45, 63).

Nous avons pu étudier le dossier de 54 de ces femmes chez qui la réaction de lymphocytotoxicité s'était révélée positive. En dehors de quelques cas que nous allons revoir plus loin, le déroulement de la grossesse était normal (sauf prise de poids excessive relevée quelques fois et pour lesquelles l'allo immunisation ne semble pas devoir être mise en cause).

L'accouchement était normal, et entre 8 mois et demi et 9 mois de terme théorique, les nouveau-nés vivants et normaux, la délivrance et les suites de couches sans problèmes particuliers.

Parmi les femmes immunisées, les quelques cas pathologiques ou particuliers sont les suivants :

I°- concernant la grossesse :

a. une fois il s'agissait d'une grossesse ge-

mellaire monochoriale, monoamniotique ; cette femme était une 10e pare, 2 fois transfusée. La grossesse a été normale et la femme a accouché à terme de deux filles pesant chacune 2970 grammes.

Le sérum de cette femme avait un pouvoir cytotoxique vis-à-vis de plusieurs types lymphocytaires et la réaction était positive (++++) sur 1 variété, (++) sur une autre.

Deux autres prélèvements ont révélé une réaction positive vis-à-vis de plusieurs types lymphocytaires de deux autres panels.

b. Deux fois nous avons noté une hypertension artérielle de fin de grossesse (15 à 17 de maxima, 9-10 de minima, pendant le troisième trimestre) ; dans ces deux cas l'accouchement a été normal, à terme ou près du terme ; les enfants étaient normaux pesant l'un 3000 grammes, l'autre 2500.

Les sérums de ces deux femmes se sont révélés être de très bons anti HL-A<sub>7</sub>.

c. Un cas d'hématome rétro placentaire a été relevé : Madame L ..., 23 ans, avait eu 5 grossesses normales avec accouchement normal à terme d'enfants normaux et plutôt gros (deux pesaient plus de 4 kgs à la naissance). La 6e grossesse, normale jusqu'à 7 mois, s'est terminée par l'expulsion à 7 mois un quart d'un enfant mort-né, non macéré, pesant 2300 grammes.

Le premier prélèvement a montré un sérum cytotoxique vis-à-vis d'une variété de lymphocytes (réaction positive ++++), le deuxième prélèvement était négatif.

d. Une fois, il s'agissait d'une mort in utéro: Madame B..., 27 ans, de groupe A rhésus négatif,

chez qui les recherches d'agglutinines se sont révélées négatives, après une grossesse normale en 1965, une fausse couche spontanée au terme de 3 mois en 1968, a commencé une 3e grossesse en 1969, au terme de 6 mois et demi elle a accouché d'un enfant mort-né pesant 510 g ; le placenta était macéré indiquant une grossesse interrompue depuis déjà un certain temps. Les examens sérologiques pour chercher une syphilis, une toxoplasmose, sont restés négatifs, et la cause de cette mort foetale n'est pas connue.

A deux reprises le sérum de cette femme s'est révélé toxique pour une variété cellulaire (réaction positive ++++). Le 3e prélèvement était négatif.

e. Enfin Madame B..., 33 ans, après cinq accouchements normaux, a accouché une 6e fois, à terme, d'un enfant mort-né ; la 7e grossesse était normale, la 8e, en 1970, également et Madame B ... a accouché théoriquement à terme d'un garçon pesant 3300 g, normal mais paraissant post-mature ; le liquide amniotique était méconial, purée de pois, peu fétide.

Il s'agissait d'un sérum polyspécifique.

## 2°- Concernant l'accouchement

Nous avons vu que l'accouchement de ces femmes immunisées était toujours à terme ou près du terme et normal (sauf accidents mécaniques tels que circulaire du cordon, ou modifications des bruits du coeur amenant à poser des forceps).

Deux fois il s'agissait de césarienne itérative sur utérus cicatriciel.

La délivrance était également normale, sauf dans deux cas : une délivrance incomplète néces-

sitant une révision utérine, une hémorragie survenue au 10<sup>e</sup> jour du post-partum (la révision utérine a ramené un cotylédon resté dans l'utérus).

Le sérum de l'une de ces femmes est un "anti HL-A<sub>5</sub>". L'autre est polyspécifique.

### 3°- Concernant le nouveau-né

Aucun des nouveau-nés, nés de mère immunisée, n'était malformé.

a. Un enfant avait un aspect Mongolien avec fentes palpébrales obliques, mais pas d'épicanthus, ni de pli palmaire médian, hyperlaxité et hypotonie nette (angle poplité à 140° et flexion complète des mains à 180°), torpeur et gesticulation faible chez un prématuré de sexe féminin de 8 mois d'âge gestationnel pesant 2280 g. Le caryotype féminin s'est révélé normal.

b. Un enfant, né à terme, pesant 3940 g, de sexe masculin, normal à la naissance, a présenté les jours suivants des accès de cyanose non expliqués par une malformation décelable.

En résumé, sur ces 54 dossiers, nous trouvons:

- 2 grossesses gemellaires dont une monochoriale monoamniotique
- 2 cas d'hypertension artérielle modérée du 3<sup>e</sup> trimestre
- 1 hématome rétro placentaire
- 1 mort foetale in utéro
- 1 enfant d'aspect post-mature
- 2 rétentions placentaires

Bien entendu, le nombre restreint de cette statistique ne nous permet pas de conclure. Si nous comparons ces chiffres au nombre de gros-

sesses pathologiques survenues chez les multipares du même service pendant le même temps, il ne semble pas que ces anomalies soient plus fréquentes chez les femmes qui ont des anticorps.

Sur environ 450 accouchements, nous avons trouvé :

- 29 accouchements prématurés, dont 10 avant 8 mois de terme théorique
- 10 cerclages pour menace de fausses couches
- 1 hématome rétro placentaire et 4 syndromes toxémiques en fin de grossesse
- 2 placenta praevia
- 6 termes dépassés
- 5 morts-nés
- 14 révisions utérines ou délivrance artificielle pour rétention placentaire ou hémorragie de la délivrance
- 1 hydrocéphalie
- 1 division palatine



- III -

LES TYPES D'ANTICORPS TROUVES

-:-

METHODES D'ETUDE

Les anticorps ont été recherchés dans le sérum par la méthode de micro lymphocytotoxicité, au laboratoire d'Histocompatibilité du Centre National de Transfusion Sanguine dirigé par J.P. SOULIER et par Madame PROU et Mademoiselle HALLE.

Principe

Les anticorps anti-leucocytaires sont capables, en présence de complément de détruire les lymphocytes portant les antigènes spécifiques ; l'immuno cytolyse peut aller jusqu'à la destruction complète de la cellule cible, mais le plus souvent la lésion se limite à une modification de la perméabilité de la membrane cellulaire permettant l'entrée d'un colorant (Bleu trypan).

1°- Préparation d'un panel de lymphocytes

A partir du sang total de 60 donneurs volontaires du groupe O, la séparation des lymphocytes est faite par sédimentation en gradient ; après numération, la suspension est ajustée à 2000 cellules par mm<sup>3</sup>. Des techniques récentes de congélation dans l'azote liquide permettent une conservation très prolongée des cellules à -185°C.

Pour chacun de ces 60 donneurs les antigènes d'histocompatibilité ont été déterminés à l'aide d'antisérums connus de différentes provenances. On a pu ainsi répartir les échantillons en 4 panels de 12 (les antigènes étant choisis de telle sorte que chaque panel soit assez représentatif).

## 2°- Préparation du sérum de Lapin source de complément

Avant utilisation, chaque lot de complément est titré et l'absence de cytotoxicité spontanée vis-à-vis des lymphocytes est contrôlée.

3°- Autres réactifs : Bleu trypan      0,3 g  
Eau distillée      100 ml

## La réaction

Un micro litre de chaque sérum à tester est distribué sur des plaques de plastique à l'aide d'une micro seringue placée sur un manipulateur. Puis on ajoute un micro litre de suspension cellulaire et on incube 30 minutes à 37°C ; on introduit ensuite 0,005 ml de C' et on incube de nouveau une heure à la même température.

## Lecture

A la fin de la période d'incubation, on décante soigneusement le surnageant à l'aide d'une pipette Pasteur, et on ajoute 0,001 ml de Bleu trypan. La lecture est faite par dénombrement des cellules colorées (lésées) et non colorées (viables), à l'aide d'un microscope ordinaire ou inversé au grossissement 160.

Une proportion de cellules colorées inférieures à 15 pour cent indique une réaction négative.

Elle est positive

- + entre 15 et 30 %
- ++ entre 30 et 50 %
- +++ entre 50 et 80 %
- ++++ au delà de 80 %

Les sérums des 250 multipares ont ainsi été étudiés vis-à-vis d'un petit panel qui était au début de 12 types de lymphocytes, puis de 30 types de lymphocytes.

Lorsqu'une réaction était positive le sérum étant repris et testé vis-à-vis d'un grand panel de 60 types cellulaires.

Les résultats trouvés ont été portés sur fiches perforées et leur spécificité a été étudiée par comparaison avec des sérums de référence. Beaucoup de ces sérums de multipares se sont avérés multispécifiques, c'est-à-dire que la réaction de lymphocytotoxicité était positive vis-à-vis de 50 pour cent des cellules. D'autres au contraire se sont avérés monospécifiques soit spontanément, soit après dilution.

Les tableaux qui suivent donnent une idée des spécificités le plus souvent rencontrées dans cette étude, et la proportion de sérum intéressant quant à leur utilisation ultérieure pour le typage des antigènes HL-A.

|                                                                                            |       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| - Nombre de sérums examinés .....                                                          | 250   |
| "      "      positifs .....                                                               | 70    |
| - Pour cent      "      " .....                                                            | 28 %  |
| - Nombre de sérums positifs intéressants ....                                              | 14    |
| - Pour cent      "      "      " .....                                                     |       |
| par rapport au nombre total de sérums ....                                                 | 5,6 % |
| - Pour cent de sérums positifs intéressants par rapport au nombre de sérums positifs ..... | 20 %  |

Ainsi parmi 14 sérums 11 sont plus ou moins utilisables pour les groupages HL-A, soit directement, soit après dilution pour les faire apparaître monospécifiques.

La liste de ces 11 sérums est la suivante :

- |     |                               |
|-----|-------------------------------|
| - 3 | sérums anti HL-A <sub>2</sub> |
| - 1 | " anti HL-A <sub>5</sub>      |
| - 2 | " anti HL-A <sub>7</sub>      |
| - 3 | " anti HL-A <sub>12</sub>     |

- 5 autres sérums paraissent intéressants mais nécessitent plus ample identification:

- |     |                                                          |
|-----|----------------------------------------------------------|
| * 1 | sérum sans doute de spécificité LAW (encore appelé W.19) |
| * 2 | sérums actifs contre des antigènes inconnus au 2e locus  |
| * 2 | sérums actifs contre un antigène inconnu.                |

| Mme      | Anticorps trouvé               | Sérum utilisable |           |
|----------|--------------------------------|------------------|-----------|
|          |                                | Non dilué        | dilué     |
| TUR ...  | anti HL-A <sub>7</sub>         |                  | au 1/8e   |
| KOUS ... | antigène inconnu au 2e locus   |                  | au 1/16e  |
| CHAT ... | anti HL-A <sub>12</sub>        |                  | au 1/64e  |
| ROY ...  | anti HL-A <sub>2</sub>         |                  | au 1/100e |
| LEM ...  | antigène inconnu               |                  | au 1/8e   |
| DER ...  | anti HL-A <sub>7</sub>         | +                |           |
| MAF ...  | anti HL-A <sub>2</sub> "court" |                  | au 1/32e  |
| DAO ...  | anti LAW                       |                  | au 1/2e   |
| LAM ...  | antigène inconnu               | +                |           |

| Mme     | Anticorps trouvé             | Sérum utilisable |         |
|---------|------------------------------|------------------|---------|
|         |                              | Non dilué        | dilué   |
| TUR ... | anti HL-A <sub>5</sub>       |                  | au 1/5e |
| PAC ... | antigène inconnu             | +                |         |
| DRI ... | anti HL-A <sub>2</sub>       | +                |         |
| DEL ... | anti HL-A <sub>12</sub> long | +                |         |
| ROC ... | anti HL-A <sub>11</sub>      | +                |         |



- IV -

INTERET DE CE DEPISTAGE

-:-

I - POUR LA FEMME

Nous avons vu que l'incidence des anticorps HL-A paraissait nulle sur le déroulement de la grossesse.

Pour les Italiens G. RIZZO, M. BIAGINI, P. RINDI, et V. FOSSELA (51), il n'est également pas possible d'établir un rapport entre cette immunisation et une pathologie quelconque de la grossesse ; dans tous les cas que ces auteurs étudiaient, il s'agissait de grossesses normales.

TERASAKI a étudié l'incidence que pouvait avoir cette immunisation sur le nombre d'avortements, de mort-nés, de prématurés. Les résultats n'établissent pas de relation entre la présence d'anticorps et une histoire d'avortement, d'accouchement prématuré ou de mort foetale.

Les cas pathologiques ou particuliers relevés dans notre statistique ne nous permettent pas d'affirmer que la présence de ces anticorps puisse avoir une influence ou non sur la grossesse. Mais bien que le nombre soit restreint, ces anomalies (1 hématome rétro placentaire, 1 mort in utéro, 2 grossesses gemellaires, 2 hypertensions de fin de grossesse), ne paraissent pas plus fréquents que chez des femmes chez qui nous n'avons pas détecté d'anticorps.

## 2 - INTERET DE CE DEPISTAGE POUR L'ENFANT

a. TERASAKI étudie la fréquence des anomalies congénitales chez ces enfants, nés de mères immunisées. Il trouve beaucoup de malformations d'organes systémiques majeurs ; ceci n'impliquant pas que ces défauts soient causés par les anticorps ; mais il paraît que ces anomalies congénitales étaient survenues avec une plus grande fréquence, et significativement, chez des nouveau-nés de mères immunisées, que chez les nouveau-nés dont les mères n'avaient pas d'anticorps. Pour TERASAKI cette association ne peut survenir seulement par hasard.

Dans d'autres statistiques par contre tous les enfants étaient normaux.

Notre étude ne nous a pas permis de retrouver aucune des anomalies décrites par TERASAKI, et aucun des enfants nés de mères immunisées n'avait de malformation décelable à la naissance.

b. Nous n'avons pas noté non plus, comme d'autres auteurs, d'accidents hémorragiques néonataux ou d'hépatite, liés à la présence de ces anticorps. Ceux-ci sont pourtant assez bien connus maintenant et des cas ont été rapportés par différents auteurs (8, 26, 31, 34, 35, 36, 42, 43, 45, 49, 50, 63).

Par exemple : J. et L. GRIMBETIERE et M.A. PEYRAT ont observé une famille dont les deux enfants ont présenté des accidents hémorragiques néonataux ; les examens immunologiques montraient la présence dans le sérum de la mère d'anticorps actifs contre les leucocytes et les plaquettes du père.

Les mêmes auteurs ont évoqué la présence d'anticorps comme origine de certains cas d'hépati-

tes néo-natales familiales. Il semble exister une concordance entre les anticorps anti thrombocytes et anti-tissus, permettant de les classer dans les allo anticorps.

### 3°- INTERET POUR LES GROUPAGES HL-A

L'intérêt de ces recherches est ici manifeste; un certain nombre de sérums, avec ou sans dilution, sont apparus monospécifiques ; ce sont des sources précieuses d'anti-sérums spontanés permettant de pratiquer des groupages HL-A, nécessaires aux transplantations, et de caractériser éventuellement de nouveaux antigènes du système HL-A.

Les groupages HL-A qui nécessitent l'emploi d'anti-sérums parfaitement caractérisés sont très utiles pour le choix des donneurs d'organes (la sélection d'un "germain" identique dans une fratrie, pour une transplantation rénale, en est l'exemple le plus important). Mais les groupages HL-A sont également très précieux dans d'autres domaines : recherche de paternité, études anthropologiques, en particulier.

On préfère utiliser cette source naturelle d'allo immunisation que représente la grossesse, plutôt que de recourir à l'immunisation volontaire qui expose le bénéficiaire à des inconvénients en cas de transfusions ou de greffe ultérieure.

On préfère l'allo immunisation obstétricale à l'allo immunisation post-transfusionnelle car cette dernière donne plus souvent des sérums polyspécifiques en raison de la multiplicité et de la variété des stimuli antigéniques. Tandis que la grossesse n'immunise en principe que contre 2 spécificités de l'haplotype paternel chez une primipare et au maximum contre 4 spécificités d'origine paternelle chez une multipare.

Nota : Bien sûr nous sommes soucieux de ne pas nuire à la femme : nous ne prélevons jamais plus de 20 à 40 ml la première fois ; si la femme a un anticorps intéressant nous reprenons seulement 50 à 100 ml et prescrivons systématiquement du fer pour éviter toute anémie.

- :-

R E S U M E

-:-

Cette statistique intéresse 250 multipares non sélectionnées de la maternité de Boucicaut (Professeur Agrégé ROBEY), chez lesquelles on a recherché des anticorps anti HL-A. La réaction de lymphocytotoxicité a permis de détecter ces anticorps anti HL-A dans le sérum de 28 % de ces femmes, et ce pourcentage augmente avec le nombre de grossesses.

La présence d'anticorps dans le sérum de ces femmes, ne semble pas avoir d'incidence sur le déroulement de la grossesse, ni sur le produit de conception (en dehors des cas très exceptionnels de leucopénies néo-natales rapportées par différents auteurs, et peut-être, de malformations congénitales).



## CONCLUSIONS

-:-

La présence de lymphocytotoxines dans le sérum de plus d'un quart des multipares (et de près de la moitié au delà de la quatrième grossesse), suggère la fréquence du passage des leucocytes foetaux dans la circulation maternelle et la haute immunogénicité des antigènes HL-A.

L'importance de cette allo-immunisation foeto-maternelle est triple :

1°- Elle participe aux relations immunologiques très particulières mère-foetus.

2°- Importance pratique pour l'enfant puisqu'elle peut être la cause d'accidents graves, mais heureusement exceptionnels.

3°- Elle permet le dépistage de précieux sérums-tests anti leucoplaquettaires, indispensables pour les groupages leucocytaires qui sont nécessaires aux transplantations d'organes, et utiles encore dans d'autres domaines (recherche de paternité, anthropologie).

Vu :

Vu :

Le Président : . . .

Le Doyen :

Signé : J. VARANGOT

Signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 - AMOS D.B., SEIGLER H.F., SOUTHWORTH J.G.  
Transplantation Proc. 1, 342, 1969.
- 2 - AMOS D.B. and BACH F.H.  
J. exp. med., 128, 623, 1968.
- 3 - BATCHELOR J.R.  
Histocompatibility testing, 1965,  
p.257. Munksgaard - Copenhagen.
- 4 - BODMER J., BODMER W.F., PAYNE R.  
Nature, 210, 28, 1966.
- 5 - BODMER W.F., TRIPP M., and BODMER J.  
Histocompatibility testing, 1967, p.341.  
Munksgaard - Copenhagen.
- 6 - BODMER W.F. et PAYNE R.
  - Theoretical consideration of leucocyte grouping using multispecific sera.
  - Histocompatibility testing, 1965,  
p.141, Munksgaard - Copenhagen.
- 7 - BODMER W.F., BODMER J., ADLER S., PAYNE R.,  
BIALEK J.
  - Genetic of "4" and "LA" human leucocyte groups.
  - Ann. New York Acad. Sci., 1966,  
129, 473.

- 8 -- BRAWN F.H., BUCKWOLD A.E., EMSON and RUSSEL  
-- Familial neo natal neutropenia with  
maternal leukocyte antibodies.  
-- Blood 16, 1745, 1960.
- 9 -- CEPPELLINI R., MAATIUZ P.L. and CURTONI M.  
Histocompatibility testing 1965, p.13  
Munksgaard Copenhagen.
- 10 -- CEPPELLINI R., CURTONI E.S., MATIUZ P.L.  
Histocompatibility testing 1967, p.149.  
Munksgaard Copenhagen.
- 11 -- COHEN F., ZUELER W.W., GUSTAFSON D.C.,  
EVANS M.M.  
1964 -- Blood 23, 621.
- 12 -- COLOMBANI J., COLOMBANI M., BENAJAM A.  
Histocompatibility testing, 1967, p.13  
Munksgaard Copenhagen.
- 13 -- DAUSSET J.  
Acta Haematologica 20, 156, 1958.
- 14 -- DAUSSET J.  
Transfusion (Philad. 2, 209, 1962.
- 15 -- DAUSSET J., IUANYI P., IUANYI D.  
Tissue allo-antigens in human.  
Identification of a complex system  
(Hu-1).  
Histocompatibility testing, 1965,  
p.51, Munksgaard, Copenhagen.
- 16 -- DAUSSET J., IUANYI P., COLOMBANI J.  
Histocompatibility testing, 1967,  
p.189, Munksgaard Copenhagen.
- 17 -- DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L.  
Presse médicale, 77, 849, 1969.

- 18 - DAUSSET J., WALFORD R.L., COLOMBANI J.  
Transplantation Proc. 1, p.331, 1969.
- 19 - DAUSSET J., COLOMBANI J., FEINGOLD N.,  
RAPAPORT  
Un système de groupe et ses rapports  
avec l'histocompatibilité.  
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 5, 17, 1965.
- 20 - DAUSSET J., RAPAPORT F.T., COLOMBANI J.  
FEINGOLD N., LEGRAND L., REVIRON J.  
Rôle du système érythrocytaire ABO  
dans l'histocompatibilité humaine.  
Presse médicale 1965, 73, 2237.
- 21 - DAUSSET J., IUANYI J., FEINGOLD N.  
Tissue allo-antigens present in human  
leukocytes.  
Ann. New York Acad. Sci., 1966, 129,  
386.
- 22 - DAUSSET J., BENOIT P., LEGRAND L.,  
BERROCHE L.Y., MOULLEC J.  
Etudes familiales des allo antigènes  
leucoplaquettaires.  
Nouv. Rev. Franç. d'Hématol. 1967,  
7, 5.
- 23 - DAUSSET J., IUANYI P., COLOMBANI J.,  
FEINGOLD et LEGRAND L.  
Le système Hu.1.  
Société Franç. d'Hématol. 1967, 7.
- 24 - DAUSSET J., De LAFONTAINE P., FLEURIOT Y.  
Agglutination et destruction in vitro  
des plaquettes normales par le sérum  
d'une malade atteinte de purpura  
thrombopénique aigu.  
Le Sang, 1952, 23, 373.

- 25 - DAUSSET J., NENNA A.  
Présence d'une leuco agglutinine dans  
le sérum d'un cas d'agranulocytose  
chronique.  
C.R. Soc. Biol. 1952, 140, 1539.
- 26 - DAUSSET J. et MALINVAUD G.  
Les agranulocytoses et granulopénies  
néo-natales par iso immunisation  
foeto-maternelle.  
Nouv. Rev. franç. Hématol. 1964, 4,  
154.
- 27 - DAUSSET et IUANYI  
Allo antigens and antigenic factors.  
A hypothesis. Symposium of tissue  
typing (Strasbourg) 1965.  
Vox Sang 1966, 11, 326.
- 28 - ENGELFRIET C.P., BRITEN A.  
Vox Sang, 1966, 11, 334.
- 29 - ENGELFRIET C.P., BRITEN A.  
Vox Sang, 1965, 10, 660.
- 30 - GORER P.A., O'GORMAN P.  
Transpl. Bull. 1956, 3, 142.
- 31 - JENSEN K.G.  
Leukocyte antibodies in serums of  
pregnant women serology and Clinic.  
1°- Vox Sang 1962, 7, 454.  
2°- Vox Sang 1964, 9, 315.
- 32 - KISSMEYER-NIELSEN F., SVEJGAARD A., HAUGE M.  
Nature, 219, 1116, 1968.
- 33 - KISSMEYER-NIELSEN F., SVEJGAARD A., HAUGE M.  
Transplantation Proc., 1969, 1, 337.

- 34 - LALEZARI P., NUSSBAUM M., GELMAN S.,  
SPAET Th.  
Neo natal neutropenia due to maternal  
iso immunisation.  
Blood, 1960, 15, 236.
- 35 - LAPLANE R., GRAVELFAUD D., NOUM I.  
Hépatites néonatales familiales.  
Pédiatrie 1964, 19, 217.
- 36 - MAHON R., MOULINIER J., CANTORNE G.  
LASALLE G.  
Purpura habituel du nouveau-né par  
incompatibilité foeto maternelle.  
Gynéco.Obst. 1967, 56, 517.
- 37 - MIESCHER P.  
Leucopénies chroniques par auto-  
anticorps.  
Helv. Medic. Acta 1953, 20, 423.
- 38 - FINN R., WOODROW J.C.  
Brit. J. Haematol. 1966, 12, 297.
- 39 - MITTAL K.K., MICKEY M.R., SINGAL D.P.  
Transplantation. 1968, 6, 913.
- 40 - MICKEY, SINGAL D.P., TERASAKI P.J.  
Transplantation proc. 1969, 1, 347.
- 41 - MORRIS P.J., HUME D.M., TERASAKI P.J.  
Histocompatibility testing. 1967,  
p.339, Munksgaard. Copenhagen.
- 42 - MOULINIER J.  
Iso immunisation maternelle anti-  
plaquettaire et purpura néo-natal.  
6e Congrès Europ. Soc. Hématol.  
Copenhagen, 1957, p.817.

- 43 - MOULINIER J.  
Les purpuras immunologiques du  
nouveau-né.  
Nouv. Rev. Franç. Hématol. 1964, 4.
- 44 - Nomenclature for factors of the HL-A system.  
Transplantation Proc. 1969, 1, 368.
- 45 - PAYNE R.  
The development and persistence of  
leuko agglutinines in parous women.  
Blood, 1962, 19, 411.
- 46 - PAYNE R., TRIPP M., WEIGH J., BODMER W.F.,  
BODMER J.  
A new leukocyte iso antigen system  
in man.  
Cold spring Harbor Symp. Quant. Biol.,  
1964, 29, 285.
- 47 - PAYNE R., PERKINS H.A., NAJARIAN J.S.  
Histocompatibility testing, 1967,  
p.237, Munksgaard, Copenhagen.
- 48 - PAYNE R., BODMER W.F., TROUP G.M.  
Transplantation, 1967, 5, 597.
- 49 - PERRIN D.  
Les hépatites néo-natales familiales.  
Etude immunologique de 2 cas.  
Thèse Nantes 1965.
- 50 - PERRIN D., GUIMBRETIERE J., HAROUSSEAU H.  
Une nouvelle forme d'incompatibilité  
foeto maternelle : l'hépatite néo-  
natale familiale.  
Presse Médicale, 1966, 74, 1307.
- 51 - RIZZO G., BIAGINI M., RINDI P., FOSELLA V.  
Produzione di anticorpi anti HL-A  
in gravidanza.  
La T.d.s., 1970, 3, 249.

- 52 - SANDERSON A., BATCHELOR R.  
Histocompatibility testing, 1967,  
p.37. Munksgaard - Copenhagen.
- 53 - SANDERSON  
Nature, 1967, 216, 23.
- 54 - SHULMAN N.R., MARDER V.J., ALEDORT L.M.  
Trans. Ass. Amer. Phys., 1962, 75, 89.
- 55 - SHULMAN N.R., MARDER V.J., HILLER M.C.  
Progr. Haematol. 1964, 4, 222.
- 56 - SHULMAN N.R., MOOR-JANKOWSKI J., HILLER M.C.  
Histocompatibility testing, 1965,  
p.113, Munksgaard. Copenhagen.
- 57 - SHULMAN N.R., ASTER R.H., PEARSON H.A.,  
HILLER M.C.  
Journ. Clin. Invest. 1962, 41, 1059.
- 58 - SVEJGAARD A.  
Series Haematol. 1969, 11, 3.
- 59 - TERASAKI P.I., MAC CLEALAND J.D.  
Nature (London) 1964, 204, 998.
- 60 - TERASAKI P., VREDEVOE D.L., MICKEY M.R.  
Transplantation, 1967, 5, 1057.
- 61 - TERASAKI P., MICKEY M.R., VREDEVOE D.L.,  
GOYETTE  
Vox Sanguinis, 1966, 11, 350.
- 62 - TERASAKI P. et coll.  
Maternal foetal incompatibility.  
Transplantation, 1970, 9, 538.
- 63 - Van ROOD J.J., LEEUWEN A. Van, EERNISSE J.G.  
Leukocyte antibodies in pregnant women.  
Vox Sang, 1959, 4, 427.

- 64 - Van ROOD J.J., LEEUWEN A., SCHIPPERS A.M.,  
WOOYS H., FREDERICKS E., BALNER H.,  
EERNISSE J.G.  
Leukocyte groups, the normal  
lymphocyte transfer test and homograft  
sensitivity.  
Histo compatibility testing 1965,  
p.37, Munksgaard Copenhagen.
- 65 - Van ROOD J.J., Van LEEUWEN A., SCHIPPERS A.  
Leukocyte groups and their relation  
to homotransplantation.  
Ann. New York Acad. Sci. 1966, 129,  
467.
- 66 - Van ROOD J.J.  
Thesis 1962. Drukkery Pasmans, Den  
Haag.
- 67 - Van ROOD J.J., Van LEEUWEN A.  
J. Clin. Invest. 1963, 42, 1382.
- 68 - WALFORD R.L., GALLAGHEL R., SJAARDA J.R.  
Science 1964, 144, 868.
- 69 - WALFORD R.L., GALLAGHEL R., TROUP G.M.  
Transplantation, 1965, 3, 387.
- 70 - WALFORD R.L.  
Series Haematologica II, 2, 1969.  
Munksgaard Copenhagen.
- 71 - WALFORD R.L., FINKELSTEIN S., HANNA C.  
Nature 1969, 224, 74.
- 72 - WALFORD R.L., WALLACE O., SHANBROM E.  
Vox Sang, 1968, 15, 338.

TABLE DES MATIERES

-:-

|                                                       | <u>Pages</u> |
|-------------------------------------------------------|--------------|
| I - DEFINITION DU SYSTEME HL-A                        |              |
| - Historique .....                                    | 9            |
| - Conceptions actuelles .....                         | 11           |
| - Techniques de dépistage .....                       | 16           |
| - Où trouve-t-on ces anticorps .....                  | 18           |
| II - ANTICORPS HL-A D'ORIGINE OBSTETRICALE            |              |
| - Schéma .....                                        | 19           |
| - Fréquence de cette allo immunisation .....          | 20           |
| dans la littérature                                   |              |
| dans la présente statistique                          |              |
| - Fréquence en fonction du nombre de grossesses ..... | 22           |
| - Influence éventuelle sur la grossesse .....         | 23           |
| - Influence éventuelle sur le nouveau-né .....        | 26           |
| III - LES TYPES D'ANTICORPS TROUVES .....             | 29           |
| IV - INTERET DE CE DEPISTAGE                          |              |
| - pour la femme .....                                 | 35           |
| - pour l'enfant .....                                 | 36           |
| - pour les groupages HL-A .....                       | 37           |
| RESUME .....                                          | 39           |
| CONCLUSIONS .....                                     | 41           |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                   | 43           |



## SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

--



